



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02805419.9

[43] 公开日 2004 年 4 月 28 日

[11] 公开号 CN 1492861A

[22] 申请日 2002.2.11 [21] 申请号 02805419.9

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

[30] 优先权

代理人 张元忠 马崇德

[32] 2001.2.22 [33] IN [31] 157/MAS/2001

[86] 国际申请 PCT/IN2002/000023 2002.2.11

[87] 国际公布 WO02/066453 英 2002.8.29

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.22

[71] 申请人 纳特科药品有限公司

地址 印度海德拉巴德

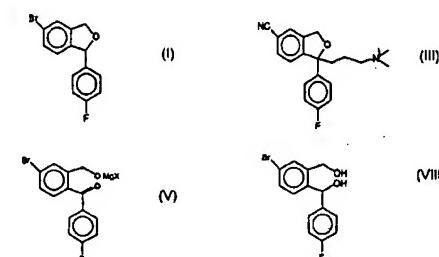
[72] 发明人 R·M·普拉 C·N·文凯亚

权利要求书 2 页 说明书 18 页

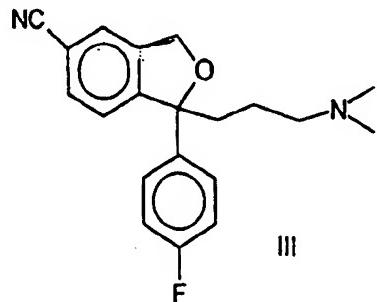
[54] 发明名称 西酞普兰的制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种制备式 III 的西酞普兰的改进方法，包括：(i) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式 V 所示的二苯甲酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式 VIII 的化合物。(ii) 将由步骤(i)得到的式 VIII 化合物与酸催化剂在非极性溶剂中反应得到式 I 所示的化合物。(iii) 将由步骤(ii)得到的式 I 化合物与氰化亚酮在极性溶剂中反应，分离得到的氨基化合物，用极性溶剂和/或醇类溶剂重结晶得到式 II 的化合物。(iv) 将得到的式 II 化合物用传统的方法进行反应得到式 III 所示的西酞普兰。西酞普兰广泛用作抗抑郁药。

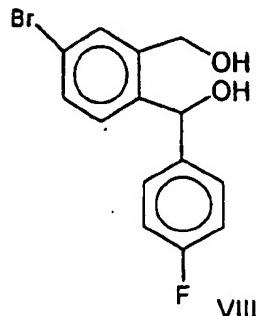
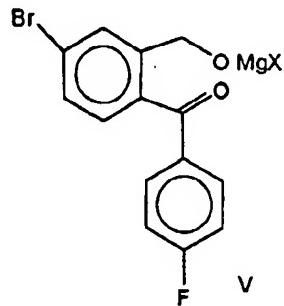


## 1. 一种改进的制备式Ⅲ的西酞普兰的方法，

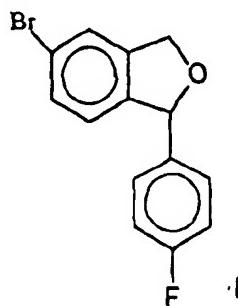


包括：

- 5 (i) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式V所示的二苯甲酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式VIII的化合物；



- 10 (ii) 将由步骤(i)得到的式VIII化合物与酸催化剂在非极性溶剂中反应得到式I所示的化合物；



(iii) 将由步骤 (ii) 得到的式 I 化合物与氯化亚酮在极性溶剂中反应，分离得到的氨基化合物，用极性溶剂和/或醇类溶剂重结晶得到式 II 的化合物；

5 (iv) 将得到的式 II 化合物用传统的方法进行反应得到式 III 所示的西酞普兰。

2. 权利要求 1 中的方法，其中在步骤 (i) 中使用质子溶剂如 MeOH、EtOH、IPA、t-BuOH，优选使用甲醇。

10 3. 权利要求 1 和 2 中的方法，其中在步骤 (ii) 中使用非极性溶剂如苯、甲苯、二甲苯、环己烷，优选使用甲苯。

4. 权利要求 1-3 中的方法，其中在步骤 (iii) 中使用催化剂如苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸，优选使用对甲苯磺酸。

5. 权利要求 1-4 中的方法，其中步骤 (ii) 中所用的重结晶溶剂选自甲醇、IPA、乙醇，有或没有 DMF，或其混合物。

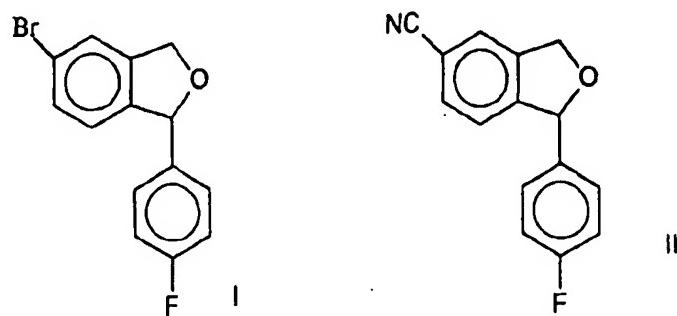
15 6. 权利要求 5 中的方法，其中重结晶溶剂是 IPA 与 DMF 的混合物。

7. 权利要求 6 中的方法，其中所用 IPA 和 DMF 的比例范围从 5-6: 1-3，优选范围为 3-4: 1-2。

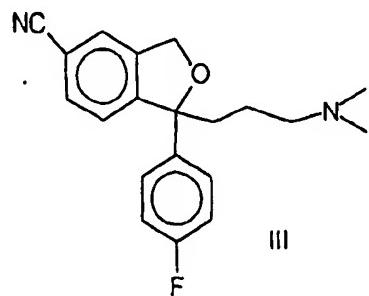
20 8. 一种制备式 III 的西酞普兰的改进方法，基本上参照实施例 1-3 所描述的方法进行。

## 西酞普兰的制备方法

本发明涉及一种制备西酞普兰的改进方法。众所周知，西酞普兰是  
5 一种广泛应用的好的抗抑郁药。本发明也涉及到制备式 I 和 II 代表的  
中间体的改进方法，这些中间体对制备一种众所周知的抗抑郁药西酞  
普兰很有用。



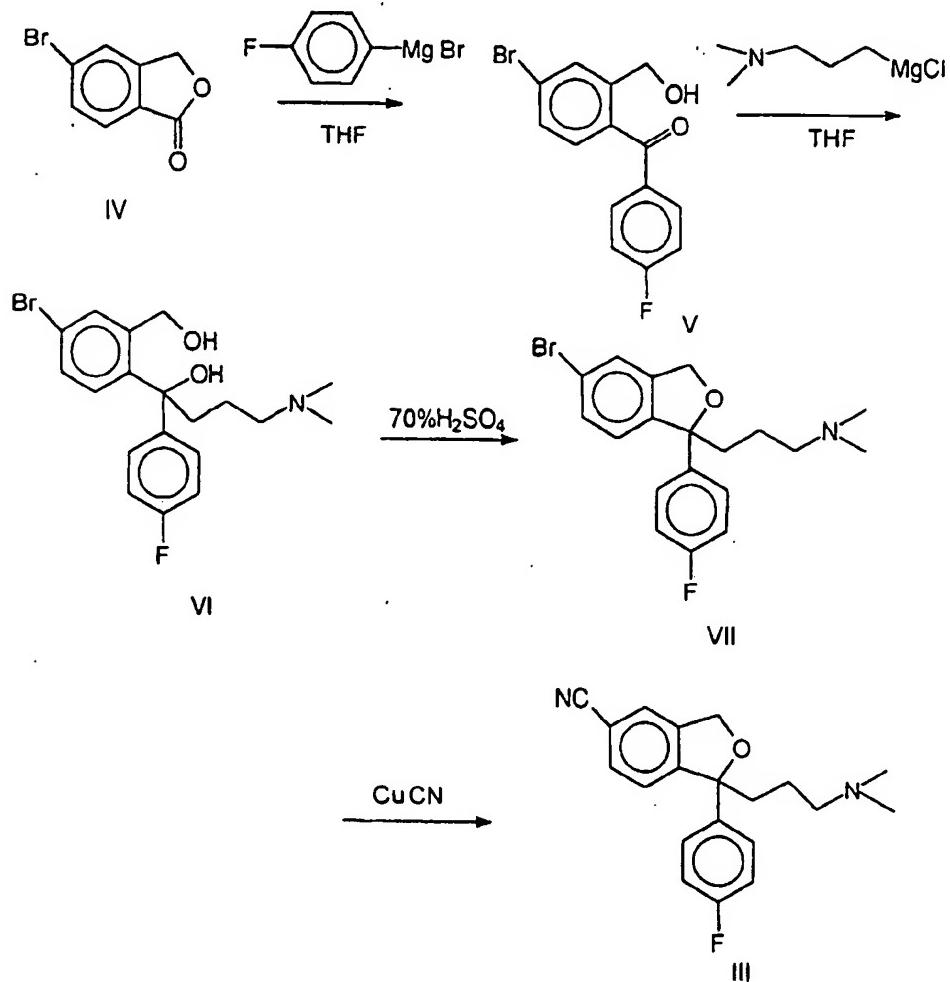
10 式 I 和 II 代表的化合物是合成已知的抗抑郁药 1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4'-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-乙腈（西酞普兰）（如  
式 III 所示）及其药学上可接受的酸加成盐的关键中间体。



15 制备抗抑郁药西酞普兰的方法及其药学性质最先在 DE 专利  
No. 2,657,013 (1977) 中公开，相应于 US 专利 No. 4,136,193 (1979)，  
接下来也在 GB 专利 No. 1,526,331 (1978) 中公开。

在上述涉及的专利中描述的制备西酞普兰的基本方法包括两条主  
要的路线，如方案 1 和方案 2 所示，这两条路线的主要不同点在于是  
20 在前阶段（方案 1）还是后阶段（方案 2）引入二甲氨基丙基侧链。

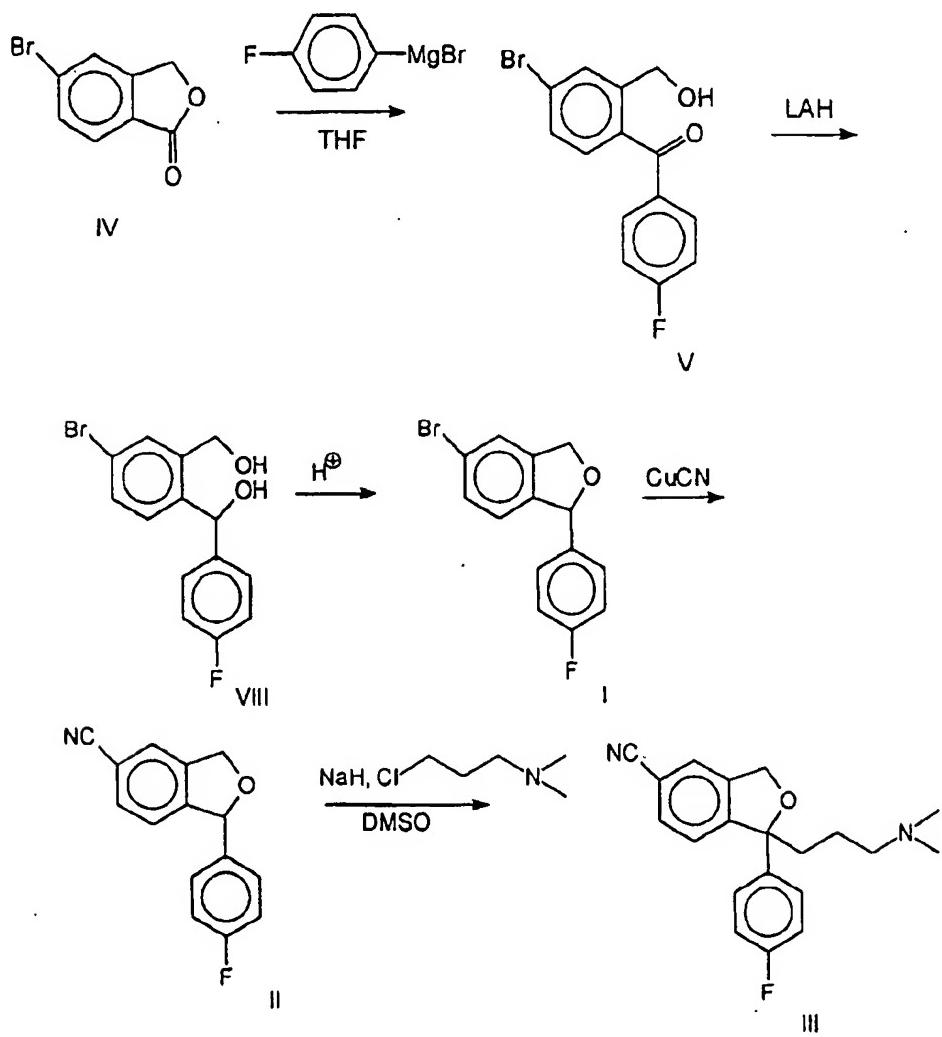
在第一条路线中，式IV所示的5-溴苯并[C]呋喃酮与溴化对氟苯基镁反应得到式V所示的二苯甲酮衍生物。该二苯甲酮衍生物与氯化3-N,N-二甲氨基丙基镁反应得到式VI所示的二羟基中间体。用酸催化剂进行环化结果形成式VII所示的phthalane衍生物，该溴代phthalane衍生物与氰化亚铜反应得到式III所示的西酞普兰碱。



## 方案-1

在第二条路线中，式IV所示的5-溴苯并[C]呋喃酮与溴化对氟苯基镁反应得到式V所示的二苯甲酮衍生物。将该化合物用氢化铝锂还原得到式VIII所示的二羟基化合物，将该化合物用酸催化剂环化得到式I

所示的 phthalane 衍生物，用氨基取代溴代基，并用所需要的侧链进行烷基化即可得到西酞普兰碱。

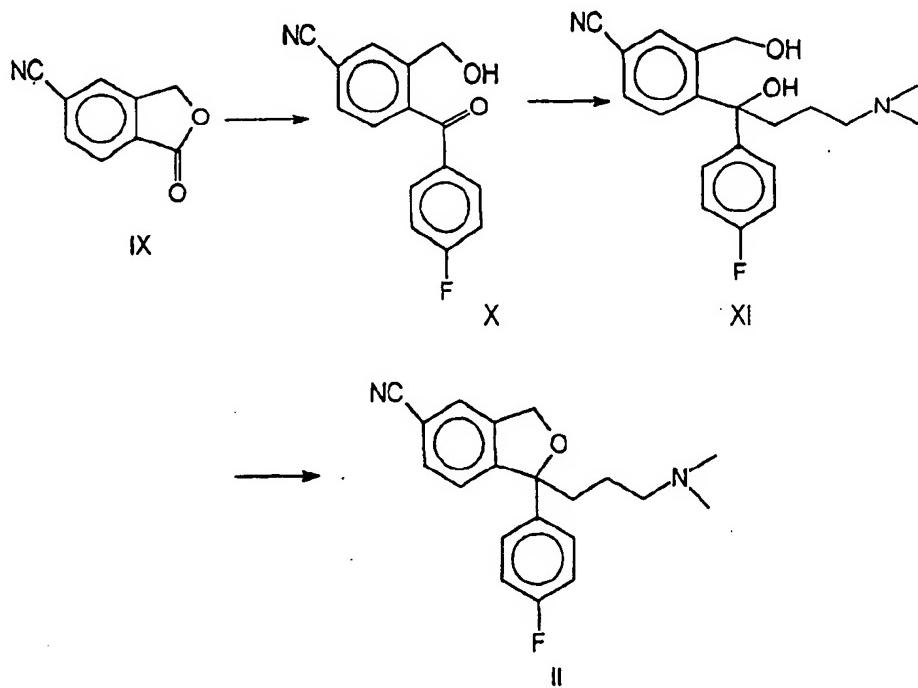


5

### 方案-2

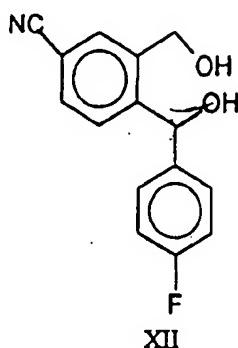
Bogeso (EP 专利 No. 171,943, 相应于 US 专利 No. 4,650,884) 已经表明，在上述专利中所描述的用于制备西酞普兰的方法在进行规模化的商业生产时存在一些难题。

在努力研究一条制备西酞普兰的更短路线并避开以前所采用的有危险的金属化步骤中，Bogeso 用如式IX所示的 5-氨基-2-苯并[C]呋喃酮为起始原料，并惊奇地发现，在 80℃下，用 70% 硫酸进行环化时，氨基保留了下来（见方案 3）。



### 方案-3

在国际专利申请号为 W098/019511, W098/019512, W098/019513,  
 5 W099/030548, W000/011926, W000/013648 和 W000/023431 的国际  
 专利中, 公开了进一步的制备方法。申请号为 W098/019511 的国际专  
 利中公开了制备西酞普兰的方法, 其中将式 X 的化合物用硼氢化钠进  
 行还原得到式 XII 的化合物, 然而收率只有 40%, 并且用了大量的乙醇( ~  
 10 50 倍)。将式 XII 的化合物进行闭环, 所得到的 5-取代二氢异苯并呋喃  
 衍生物被进一步转化为相应的 5-氟基衍生物并用 3-二甲氨基卤代丙烷  
 进行烷基化而得到西酞普兰。



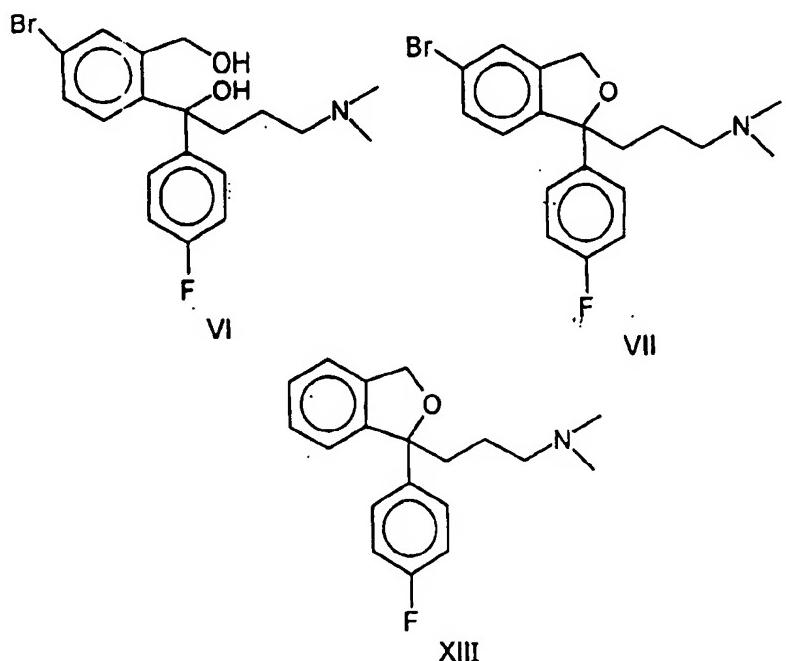
W098/019512 和 W098/019513 所述方法为将 5-氨基，5-羧基或 5-仲氨基羰基-2-苯并[C]呋喃酮进行两步连续的格氏反应，关环，并将所得的 1,3-二氢异苯并呋喃衍生物转化为相应的 5-氟基衍生物，也就是西酞普兰。

国际专利 99/030548 公开的制备西普酞兰的方法中，氨基是从西酞普兰相应的 5-醛基类似物引入的。

国际专利 WO 00/011926 和 WO 00/0133648 公开的改进的西酞普兰制备方法中，西酞普兰的 5-卤代 (Cl 或 Br) 类似物是通过钯或镍络合物催化剂活化而向西普酞兰中引入相应的氨基。

国际专利 WO 00/023431 公开的方法中，西酞普兰中氨基的引入是经由相应的西酞普兰 5-𫫇唑基类似物完成的。

依据原始专利的方法 (在 US 专利 No. 4,136,193 中公开) 对西酞普兰进行规模化商业生产的一个大的缺点是要将西酞普兰中的杂质除掉以达到药品质量可接受的水平。提高西酞普兰质量的方法或是通过化学纯化方法 (通过可供的酸加成的盐)，或是通过高真空蒸馏。用化学方法似乎不能将杂质除到可接受的水平，因为其中一些杂质如式 VI、VII、XIII 所示的化合物具有相同的和酸成盐的性质。



在原有专利中用于制备西酞普兰涉及的所有中间体都具有非常高的沸点 (~ 200°C, <0.1mmHg) 并对过热很敏感。这也是在将该方法商业化时的一大缺点。

5 在原有专利中用于制备西酞普兰的第二条路线包括用高真空蒸馏  
(180-200℃, <0.1mmHg) 将式 I 和 II 的中间体化合物进行纯化, 该方  
法在商业化生产时也存在实践的困难。而且, 该路线还要使用昂贵而  
危险的试剂, 氢化铝锂。

第三条制备西酞普兰的简化的路线（在 EP 专利 No. 171,943 中公开）涉及从一开始就引入西酞普兰所带的 5-氟基。该路线也存在除掉产物中杂质的大缺点。在制备药学上可接受质量的西酞普兰时描述了重复重结晶的技术，但要得到需要的产品，使用该技术会有相当大的损失。

1998至2000年间发表的所有其它国际专利包括各种从不同的官能团引入5-氨基的方法，所有这些方法都集中于新的化学手段，但都不适用于商业化生产。

西酞普兰已经成为一种众所周知的抗抑郁药，并已投放市场。它作为一种毒副作用少而有用的抗抑郁药显示出巨大的前景。考虑到将上面提到的制备西酞普兰的方法商业化所面临的困难，我们致力于研究

一种简单而经济的方法来将西酞普兰进行商业化生产。

我们注意到，要找到这样的方法，有希望的途径是：(a)用简单的技术提高一种或多种可分离的中间体的质量；(b)避免使用象氢化铝锂这样昂贵又危险的试剂；(c)减少废水如大量的磷酸。

5 据此，本发明的主要目的是提供一种改进的制备式Ⅲ所示的西酞普兰的方法，避免生成杂质。

本发明的另一目的是提供一种改进的制备西酞普兰的方法，具有高收率(90%)和高纯度(99%)。

10 本发明还有一个目的是提供一种改进的制备式Ⅲ所示的西酞普兰的方法，简单、经济而且保护环境。

本发明的另一目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用。

15 本发明的又一目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用。该方法可避免在制备西酞普兰的前阶段引入3-二甲氨基丙基侧链。

本发明的再一目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用，其采用了一种简单的结晶技术。

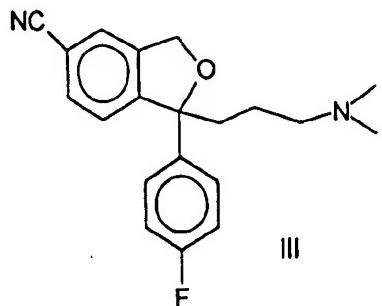
20 本发明的进一步的目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用，其把昂贵而危险的氢化铝锂替换为简单的硼氢化钠，而没有包括额外的步骤。

本发明的另一目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用，其把合成中25 环化步骤的酸催化剂进行代替或减少其用量。

本发明的又一目的是提供一种改进的制备式Ⅰ&Ⅱ所示的中间体的方法，这两个中间体对制备式Ⅲ所示的西酞普兰很有用，其没有涉及额外的步骤而简化了工艺，并且避免大量使用溶剂(乙醇)。

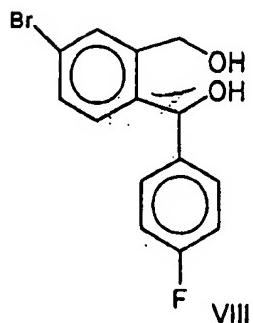
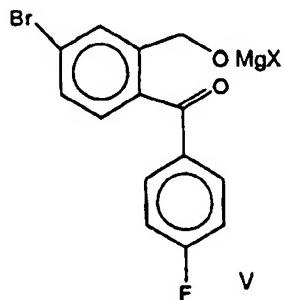
30 本发明出自我们的发现，也就是，如果西酞普兰中存在的3-二甲氨基丙基侧链在前阶段引入，则很难用传统的方法除去相关的杂质。还有，如果在一种或多种可分离的中间体形成时采用一下简单的结晶技术，则很容易得到药学质量可接受的西酞普兰。

据此，本发明提供了一种改进的制备式Ⅲ所示的西酞普兰的方法，

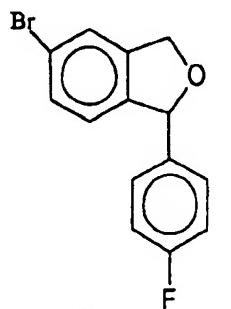


包括：

- 5 (i) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式V所示的二苯酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式VIII的化合物。



- 10 (ii) 将由步骤(i)得到的式VIII化合物与酸催化剂在非质子溶剂中反应得到式I所示的化合物。

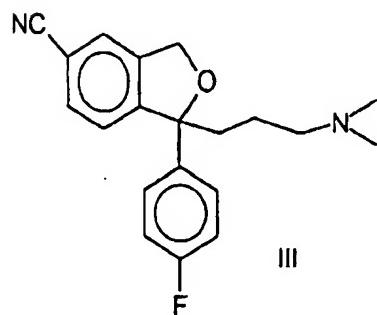
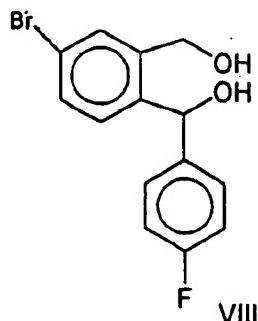


(iii) 将由步骤 (ii) 得到的式 I 化合物与氯化亚酮 (I) 在极性溶剂中反应，分离得到的氨基化合物，用极性溶剂和/或醇类溶剂重结晶得到式 II 化合物。

5 (iii) 将得到的式 II 化合物用传统的方法进行反应得到式 III 所示的西酞普兰。

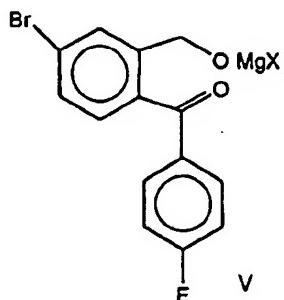
将式 II 的化合物转化为式 III 所示的化合物可通过将式 II 化合物与强碱如 NaH、t-BuOK 在极性溶剂如 DMSO 中反应，然后用氯化 N,N-二甲氨基丙烷淬灭离子而得到式 III 所示的西酞普兰。

10 依据本发明的特点，提供了一种改进的制备式 VIII 化合物的方法，该化合物对制备式 III 所示的西酞普兰很有用。

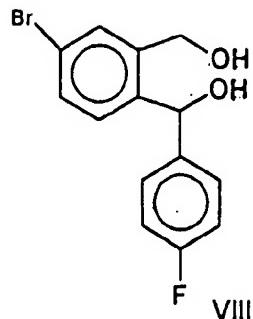


包括：

(i) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式V所示的二苯甲酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式VIII化合物。



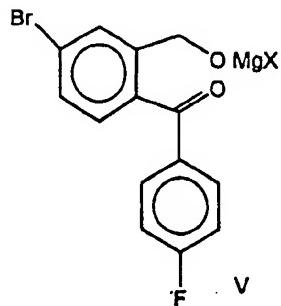
5

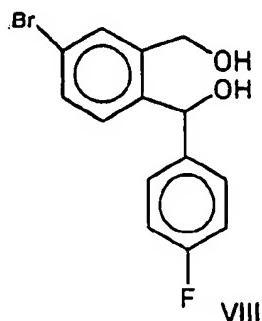


上述制备式IV化合物的方法已经成为本申请的分案，即我们的申请号为----的共同未决专利申请的主题。

依据本发明的另一实施例，提供了一种改进的制备式II所示的中间体的方法，这个中间体对制备西酞普兰很有用。包括：

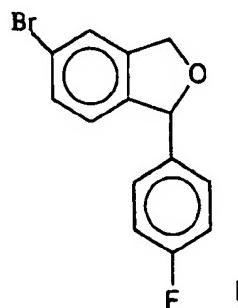
10 (i) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式V所示的二苯甲酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式VIII化合物。





(ii) 将由步骤(i)得到的式VIII化合物与酸催化剂在非质子溶剂中反应得到式I所示的化合物。

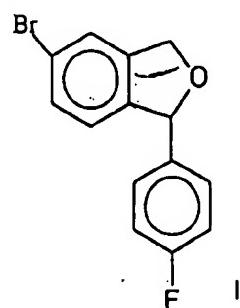
5



(iii) 将由步骤(ii)得到的式I化合物与氯化亚酮在极性溶剂中反应，分离得到的氨基化合物，用极性溶剂和/或醇类溶剂重结晶得到式II化合物。

10 本方法已经成为本申请的方案，即我们的申请号为----的共同未决专利申请的主题。

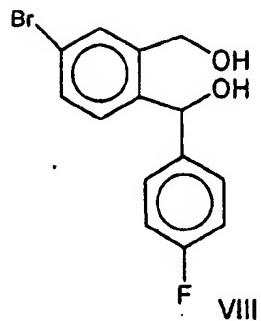
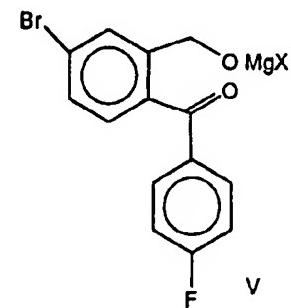
依据本发明的另一实施例，提供了一种改进的制备式I所示的中间体的方法，这个中间体对制备西酞普兰很有用。



包括：

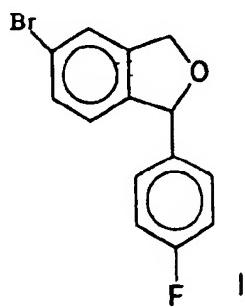
- ( i ) 通过在质子溶剂存在下用硼氢化钠还原式 V 所示的二苯甲酮衍生物的不可分离的镁盐来制备式 VIII 化合物。

5



- ( ii ) 将由步骤 ( i ) 得到的式 VIII 化合物与酸催化剂在非质子溶剂中反应得到式 I 所示的化合物。

10



上述制备式 I 化合物的方法已经成为本申请的分案，即我们的申请号为----的共同未决专利申请的主题。

步骤 (i) 的还原在温度为 -20—25℃ 的范围内进行，优选的温度范围是 0—10℃，步骤 (i) 的质子溶剂可选自 MeOH、EtOH、IPA、t-BuOH 等。

在本发明另一优选的实施例中，非极性溶剂如苯、甲苯、二甲苯等可用于步骤 (ii)，可使用催化剂如 p-TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>，苯磺酸等。

分离式 II 化合物所用的结晶方法包括将式 II 化合物的粗品溶解于单一溶剂如甲醇、乙醇或异丙醇或混合溶剂如 MeOH、IPA/DMF、MeOH/DMF 等，混合的比例为 5—6: 1—3，优选 3—4: 1—2。

用本发明的方法分离得到的式 II 中间体有很高的纯度(99%，用 HPLC 检测)，熔点为 96—97℃。对该中间体质量的进一步确证可通过用已知的方法 (US 专利 No. 4,136,193) 将该中间体转化为所要的西酞普兰氢溴酸盐，不需要任何重结晶过程。很有趣的是，式 II 中间体有很好的结晶性质，所有的杂质都留在结晶介质中。

这种简化使得关键中间体即式 II 化合物的制备简单易行，很容易采用合适的方法进行任何规模的商业化生产。而且，不需要任何重复的重结晶技术，就可以制备得到想要的西酞普兰氢溴酸盐。

本发明的优点在于可以不需要分离式 I 中间体来制备式 II 化合物，这提高了式 II 化合物的收率。结果当将该方法应用于制备西酞普兰时可进一步增加西酞普兰的收率。

下面给出的实施例详细描述了本发明，这些实施例仅用于说明的目的，因此不应被理解为限制了由下述实施例进一步阐明的本发明的范围。

### 实施例 1

### 西酞普兰的制备

#### a) 式VIII的4-溴-(2-羟甲基)-苯基-(4'-氟苯基)甲醇的制备

在-10-0℃, 氮气保护下, 将由90g4-氟溴苯和13g镁屑在450ml THF中制得的格氏溶液逐滴加入5-溴-2-苯并[C]呋喃酮(100g)的THF(600ml)悬浮体中。滴毕, 将反应混合物在同样温度下再搅拌3小时, 并用硼氢化钠(25g)在300mlIPA中的浆状物进行处理, 保持反应液温度低于10℃。在10℃保温1小时后, 将反应液倾入稀盐酸(220ml浓盐酸中加入1750ml水)中停止反应。将反应物搅拌30分钟, 分层。将水层用甲苯3×100ml萃取, 将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(300ml)洗, 用硫酸钠干燥。在60℃以下真空蒸除溶剂而得到式VIII化合物的粗品(200g)。本化合物适合在本方法的下一阶段使用。

#### b) 用对甲苯磺酸作为催化剂制备式I的1-(4-氟苯基)-5-溴phthalane

由上述步骤a)中得到的式VIII化合物的粗油(200g)溶于1000ml甲苯中。向该溶液中加入10g对甲苯磺酸, 加热至回流。用Dean-Stark设备除去反应过程中生成的水。当水生成完毕后, 将反应物冷至室温并加入1000ml水。搅拌30分钟后, 分出有机层, 水层用3×100ml甲苯萃取, 合并的有机层用2×250ml5%的碳酸钠水溶液洗。最后将有机层用饱和氯化钠溶液洗。在60℃以下真空蒸除甲苯而得到油状的式I化合物的粗品(150g)。

#### c) 制备式II的1-(4-氟苯基)-5-氟基phthalan

向由步骤(b)得到的式I化合物(150g)的DMF(360ml)溶液中加入新制备的氯化亚铜(76g)。将得到的悬浮液缓慢加热至回流, 并保持回流4-5小时。将反应物冷至40-50℃后, 加入氨水(200ml, 10%w/v), 并搅拌30分钟。滤掉不溶的盐后, 分层。用200ml稀氨水(10%的溶液)洗涤有机层。用100ml甲苯萃取合并的水层。合并甲苯层, 在50-60℃真空蒸除溶剂, 得到半固体状式II的氟基化合物粗品(120g)。

#### d) 用重结晶技术纯化1-(4-氟苯基)-5-氟基phthalan

##### 30 (i) 从IPA进行重结晶

将由步骤(c)得到的式II化合物的粗品(50g)加热到60-70℃溶于200mlIPA中, 并用5g活性炭处理。过滤后, 冷却至

20-25℃，保持该温度 8-12 小时。过滤固体，用 20-25m1 IPA 洗涤得到淡黄色结晶（35g），m. p. 96-97℃，HPLC 检验纯度为 98%。

e) 制备式Ⅲ的 1- (3-二甲氨基丙基) -1- (-4-氟苯基) -5-氟基 phthalan

在 20-25℃氮气保护下向 DMSO (1000m1) 中加入 22g 50% 矿物油中的氢化钠，并缓慢加热至 60-65℃，从而制得 dimsyl 钠的 DMSO 溶液。在 20-25℃在 2-3 小时内缓慢向该溶液中加入 1- (4-氟苯基) -5-氟基 phthalan (100g) 的 DMSO (200m1) 溶液。保持反应 15-20 分钟后，  
10 向其中缓慢加入氯化 3-二甲氨基丙烷 (56g) 的甲苯 (120m1) 溶液，同时保持反应温度在 25-30℃。加料完毕，将反应混合物保持在该温度下 30 分钟，加入 50m1 甲醇使之分解。将反应混合物倾入 3000m1 水中，用 1000m1 甲苯萃取。水层再用 500 m1 甲苯萃取。合并的甲苯层用水洗 (500m1)，然后用 2×1000m1 20% 的乙酸水溶液洗。合并的乙酸水层用氨水 (25%) 中和到 pH7-7.5。调节 pH 后，加入 500m1 异丙醚搅拌 15 分钟。分离出异丙醚层后，水层用 2×300m1 异丙醚萃取。合并的异丙醚层用炭 (10g) 处理并过滤。滤液在 45℃以下真空蒸干，得到式  
15 Ⅲ 的化合物，为淡黄色固体 (120g)。m. p. 95℃，HPLC 检验纯度为 99%。

## 实施例 2

20 西酞普兰的制备

a) 式VIII的 4-溴- (2-羟甲基) -苯基- (4'-氟苯基) 甲醇的制备

在-10-0℃，氮气保护下，将由 90g 4-氟溴苯和 13g 镁屑在 450m1 THF 中制得的格氏溶液逐滴加入 5-溴-2-苯并 [C] 呋喃酮 (100g) 的 THF (600m1) 悬浮体中。滴毕，将反应混合物在同样温度下再搅拌 3 小时，  
25 并用硼氢化钠 (25g) 在 300m1 IPA 中的浆状物进行处理，保持反应液温度低于 0℃。在 10℃保温 1 小时后，将反应液倾入稀盐酸 (220m1 浓盐酸中加入 1750m1 水) 中停止反应。将反应物搅拌 30 分钟，分层。将水层用甲苯 3×100m1 萃取，将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (300m1) 洗，用硫酸钠干燥。在 60℃以下真空蒸除溶剂而得到式 VIII  
30 化合物的粗品 (200g)。本化合物适合在本方法的下一阶段使用。

b) 用苯磺酸作为催化剂制备式 I 的 1- (4-氟苯基) -5-溴 phthalane

由上述步骤 a) 中得到的式 VIII 化合物的粗品油 (200g) 溶于 1000ml 甲苯中。向该溶液中加入 10g 苯磺酸，加热至回流。用 Dean-Stark 设备除去反应过程中生成的水。当水生成完毕后，将反应物冷至室温并加入 1000ml 水。搅拌 30 分钟后，分出有机层，水层用 3×100ml 甲苯萃取。合并的有机层用 2×250ml 15% 的碳酸钠水溶液洗，最后将有机层用饱和氯化钠溶液洗。在 60℃ 以下真空蒸除甲苯而得到油状的式 I 化合物的粗品 (150g)。

c) 制备式 II 的 1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan  
 向由步骤 (b) 得到的式 I 化合物 (150g) 的 DMAc (360ml) 溶液中 10 加入新制备的氯化亚铜 (76g)。将得到的悬浮液缓慢加热至 150-160℃，并保持温度 4-5 小时。将反应物冷至 40-50℃ 后，加入氨水 (200ml, 10% w/v)，并搅拌 30 分钟。滤掉不溶的盐后，分层。用 200ml 稀氨水 (10% 溶液) 洗涤有机层。用 100ml 甲苯萃取合并的水层。合并甲苯层，在 50-60℃ 真空蒸除溶剂，得到半固体状式 II 的氟基化合物粗品 15 (120g)。

d) 用重结晶技术纯化 1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan

(i) 从甲醇进行重结晶  
 将由步骤 (c) 得到的式 II 化合物的粗品 (50g) 溶于 150ml 回流着的甲醇中，并加入 5g 焦炭。过滤出碳冷却至 20-25℃，保持该温度 8-12 小时。过滤固体，用 25ml 甲醇洗涤滤饼得到 25g 白色结晶，m.p. 97-98℃，HPLC 检验纯度为 99%。

e) 制备式 III 的 1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan  
 在 20-25℃ 并搅拌下，向 22g 氢化钠 (在石蜡油中含 50-55%) 25 1000ml DMSO 中的悬浮液中在 2-3 小时内缓慢加入 1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan (100g) 的 DMSO (200ml) 的溶液。保持反应 15-20 分钟后，向其中缓慢加入氯化 3-二甲氨基丙烷 (56g) 的甲苯 (120ml) 30 溶液，保持反应温度在 25-30℃。加料完毕，将反应混合物保温反应 30 分钟，加入 50ml 甲醇使之分解。将反应混合物倾入 3000ml 水中，用 1000ml 甲苯萃取。水层再用 500 ml 甲苯萃取。合并的甲苯层用水洗 (500ml)，然后用 2×1000ml 20% 的乙酸水溶液洗。合并的乙酸水

层用氨水(25%)中和到pH7-7.5。调节pH后，加入500ml异丙醚并搅拌15分钟。分离出异丙醚层，水层用2×300ml异丙醚萃取。合并的异丙醚层用炭(10g)处理并过滤。滤液在45℃以下真空蒸干得到式III化合物，为淡黄色固体(120g)。m.p.95℃，HPLC检验纯度为99%。

### 5 实施例3

#### 西酞普兰的制备

##### a) 式VIII的4-溴-(2-羟甲基)-苯基-(4'-氟苯基)甲醇的制备

在-10-0℃，氮气保护下，将由90g4-氟溴苯和13g镁屑在450mlTHF中制得的格氏溶液逐滴加入5-溴-2-苯并[C]呋喃酮(100g)的THF(600ml)悬浮液中。滴毕，将反应混合物在同样温度下再搅拌3小时，并用硼氢化钠(25g)在200ml乙醇中的浆状物进行处理，保持反应液温度低于0℃。在10℃保温1小时后，将反应液倾入稀盐酸(220ml浓盐酸中加入1750ml水)中停止反应。将反应物搅拌30分钟，分层。将水层用甲苯3×100ml萃取，将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(300ml)洗，用硫酸钠干燥。在60℃以下真空蒸除溶剂而得到式VIII化合物的粗品(200g)。本化合物适合在本方法的下一阶段使用。

##### b) 用硫酸作为催化剂制备式I的1-(4-氟苯基)-5-溴phthalane

由实施例3(a)中得到的式VIII化合物的粗品油(200g)溶于1000ml甲苯中。向该溶液中加入10g浓硫酸。将反应混合物加热至回流，并用共沸法除去反应过程中生成的水。反应完成后，常规处理得到150g油状式II的粗品化合物。

##### c) 制备式II的1-(4-氟苯基)-5-氟基phthalan

向由步骤(b)得到的式I化合物(150g)的吡啶(150ml)溶液中加入新制备的氯化亚铜(76g)。将得到的悬浮液缓慢加热至回流，并保持回流4-5小时。将反应物冷至40-50℃后，加入氨水(200ml, 10%w/v)，并搅拌30分钟。滤掉不溶的盐后，分层。用200ml稀氨水(10%溶液)洗涤有机层。用100ml甲苯萃取合并的水层。合并甲苯层，在50-60℃真空蒸除溶剂，得到半固体状式II的氟基化合物粗品(120g)。

##### d) 用重结晶技术纯化式II的1-(4-氟苯基)-5-氟基phthalan

###### (i) 从IPA-DMF进行重结晶

将由步骤(c)得到的式II化合物的粗品(150g)在50-60℃溶

于 100ml IPA-DMF (80: 20) 中，并用 5g 活性炭处理。过滤出活性炭后，滤液冷却至 10-15℃，保持该温度 3-4 小时。过滤出固体，用 20ml IPA 洗涤滤饼得到白色结晶，m. p. 97-98℃，HPLC 检验纯度为 98.5%。

5 e) 制备式Ⅲ的 1-(3-二甲氨基丙基)-1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan

在搅拌下，在 20-25℃ 向 59g 叔丁醇钾在 1000ml DMSO 中的悬浮液中在 2-3 小时内缓慢加入 1-(4-氟苯基)-5-氟基 phthalan (100g) 的 DMSO (200ml) 溶液。保持反应 15-20 分钟后，向其中缓慢加入氯化 3-二甲氨基丙烷 (56g) 的甲苯 (120ml) 溶液，保持反应温度在 25-30℃。加料完毕，将反应混合物保温反应 30 分钟，加入 50ml 甲醇使之分解。将反应混合物倾入 3000ml 水中，用 1000ml 甲苯萃取。水层再用 500ml 甲苯萃取。合并的甲苯层用水洗 (500ml)，然后用 2×1000ml 20% 的乙酸水溶液洗。合并的乙酸水层用氨水 (25%) 中和到 pH 7-7.5。调节 pH 后，加入 500ml 异丙醚并搅拌 15 分钟。分离异丙醚层，水层用 2×300ml 异丙醚萃取。合并的异丙醚层用炭 (10g) 处理并过滤。滤液在 45℃ 以下真空蒸干得到式Ⅲ的化合物，为淡黄色固体 (100g)。m. p. 95℃，HPLC 检验纯度为 99%。

本发明的优点：

- 20 1. 用硼氢化钠代替氢化铝锂，明显降低了成本而且排除了危险。
2. 对式Ⅱ的氟基化合物的简单结晶方法避免了相应的式Ⅰ化合物的高真空蒸馏。
3. 以高收率 (88%) 和高纯度 (99%) 得到了最终的式Ⅲ化合物。
4. 本方法适合任何商业规模，保护环境而经济。